



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ”
UNIDAD DE MEDICINA FISICA Y REHABILITACIÓN
REGIÓN NORTE
“DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ”

**“DETERMINACION DE NEUROPATÍA AUTONÓMICA
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 POR MEDIO DE LA
VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA”**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
**MÉDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA DE REHABILITACIÓN**

P R E S E N T A



DR. ANGEL JAVIER GUTIÉRREZ FRIAS
MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“DETERMINACION DE NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 POR MEDIO DE LA
VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA”**

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DR. ANGEL JAVIER GUTIÉRREZ FRIAS

Residente de 3er año de la Especialidad de Medicina de Rehabilitación

DR. IGNACIO DEVESA GUTIÉRREZ

Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización en
Medicina de Rehabilitación

Director de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte
Instituto Mexicano del Seguro Social

DRA. MARIA ELENA MAZADIEGO GONZALEZ

Coordinadora Clínica de Educación e Investigación en Salud
Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte
Instituto Mexicano del Seguro Social

**“DETERMINACION DE NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 POR MEDIO DE LA
VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA”**

ASESORES DE TESIS

DRA. MARIA DE LA LUZ MONTES CASTILLO

Asesora Clínica

Médico Especialista en Medicina de Rehabilitación
Departamento de electrodiagnóstico
Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte
Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. JORGE HILARIO JIMÉNEZ OROZCO

Asesor Clínico

Médico Cardiólogo, ecocardiografista
Adscrito al Servicio de Rehabilitación Cardiaca
Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte
Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. JAIME CASTELLANOS ROMERO

Asesor Metodológico

Médico Especialista en Medicina de Rehabilitación
Jefatura de Consulta Externa
Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte
Instituto Mexicano del Seguro Social

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Montes, Por la amistad brindada, su apoyo, esfuerzo y dedicación para la realización de este proyecto. Gracias por enseñarme que lo imposible puede ser posible en esta vida a pesar de las adversidades. Con todo respeto y admiración. Es un ejemplo a seguir.

Al Dr. Devesa por las facilidades otorgadas durante mi estancia.

A la Dra. Mazadíego, que desde el momento en que llegue, me hizo sentir como en casa. Gracias por su cariño y su amistad.

Al Dr. Jiménez y Dr. David Escobar por su ayuda incondicional y la paciencia en la elaboración de esta tesis. Admiro su calidad humana.

A todos los médicos que me han transmitido sus conocimientos y amistad durante mi formación profesional en especial a: Dra. Sapiens, Dr. Jaime Castellanos, Dra. Hermelinda Hernández, Dra. García, Dra. Hurtado, Dra. Hernández Olivares, Dra. Pérez, Dra. Varela, Dra. Maldonado, Dra. Andrade, Dr. Hernández, Dra. Escamilla, Dra. Olguín, Dr. Motolínía.

DEDICATORIAS

A Dios: Gracias por darme la vida, por estar siempre en mi camino en todo momento. Por darme salud y sobre todo proporcionarme las fuerzas necesarias para no claudicar en los momentos más difíciles en esta etapa de mi vida.

A mis padres: Hace tiempo tuve el sueño que hoy se cumple, sé que nadie ha tenido más fe en mí que ustedes. Gracias por su amor incondicional y por estar siempre conmigo en todo momento.

A mis abuelos, Bella †, Vicky y Chuy por sus bendiciones.

A mis hermanos Vicky, Luis y Eric por todas las conversaciones y momentos vividos, aún en la distancia.

A mi sobrino, Esteban por regalarme risas y alegrías en estos tres años.

A mi Tío Jorge, por darme gratos momentos y la confianza que deposito en mí.

Ana y Antonio "un amigo es aquel que llega cuando todo el mundo se ha ido". Gracias por llegar y estar siempre conmigo en estos 3 años.

Elizabeth y Korí por formar junto conmigo uno de los episodios más bellos e interesantes en la historia de mi vida.

A mis compañeros residentes de 1º: Juan Manuel, Abril, Irazu, Paola, Ivan, Erika, Ana Luisa y Yanelí 2º año: Dulce, Nelly, Janeth, Yazmín, Irina, Ricardo, Julio, por brindarme su apoyo y los momentos agradables.

PENSAMIENTOS

La mayor parte de nuestra felicidad o desdicha depende de nuestra disposición y no de nuestras circunstancias".

Martha Washington

El valor de una persona se le nota en su actitud. Siendo perseverante en la forma de mejorar el trato con las personas

Anónimo

En este mundo no se logra nada útil ni grande sin esfuerzo ni sacrificio.

Adolfo Kolping

Camínante, no hay camino, se hace camino al andar.

Antonio Machado

Siempre dí lo que sientes y haz lo que piensas

Gabriel García Márquez

Detrás de cada línea de llegada, hay una de partida; detrás de cada logro hay otro desafío.

Madre Teresa de Calcuta

INDICE

I. Introducción	1
II. Resumen	2
III. Justificación	3
IV. Planteamiento del problema	4
V. Pregunta de investigación	5
VI. Antecedentes	6
VII. Objetivos	18
VIII. Hipótesis	19
IX. Material y Métodos	20
X. Resultados	34
XI. Discusión	46
XII. Conclusiones	48
XIII. Bibliografía	49
XIV. Anexos	55

INTRODUCCIÓN

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (V.F.C.) es una de las pruebas para diagnosticar neuropatía autonómica cardiovascular (NACV) en pacientes diabéticos tipo 2. Es un estudio no invasivo, que refleja la actividad de los componentes simpáticos y parasimpáticos del sistema nervioso autónomo sobre el nodo sinusal del corazón. La V.F.C. registra las mediciones totales de las variaciones de la frecuencia cardiaca así como de los intervalos RR en tres fases. El diagnóstico temprano de NACV nos permite prevenir complicaciones, aplicar tratamiento específico así como normar pautas para la prescripción de un programa de ejercicio. Es un examen reproducible, accesible, objetivo, y fácil de realizar si se cuenta con el equipo electromédico específico.

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

RESUMEN

DETERMINACION DE NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 POR MEDIO DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA: Montes C. M.L., Jiménez O. J.H., Castellanos R. J., Gutiérrez F. A. J.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante el método de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Material y métodos: Estudio transversal analítico (observacional, comparativo)

Se realizó en dos etapas: **Primera etapa:** durante el periodo comprendido entre el 1º de Marzo al 01 de Mayo del 2007, se efectuó la estandarización de la prueba de variabilidad de la frecuencia cardiaca, captamos 100 sujetos sanos entre las edades de 40 y 85 años de edad. **Segunda etapa:** Durante el periodo comprendido entre el 1º de Mayo al 1º de Julio del 2007 se captaron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en edades de 40 y 85 años de edad que acudieron a la consulta externa realizando la prueba variabilidad de la frecuencia cardiaca (V.F.C.). Se estimó la percentila 5 y 95 (en población sana) Usamos estadística analítica estimando la t de student para muestras independientes y el coeficiente de Pearson para establecer la correlación

Resultados Previa estandarización en 100 sujetos sanos, evaluamos a 41 sujetos con diagnostico de DM tipo 2, mediante la prueba de la variabilidad de la frecuencia cardiaca obteniendo que más del 60 % presentaron neuropatía autonómica cardiovascular: 41.4 % con disfunción autonómica y 19.4% con neuropatía definida

Conclusiones: La frecuencia de neuropatía autonómica cardiovascular detectada fue mayor a la establecida en la literatura internacional. La V.F.C. en pacientes diabéticos, en la maniobra de 6 respiraciones profundas fue la que mas se alteró y es un hallazgo de afectación temprana, seguida por la maniobra de bipedestación y en último lugar la de valsalva. Es un procedimiento simple, no invasivo para la detección de neuropatía autonómica en etapas tempranas. Puede realizarse en cualquier laboratorio de electrodiagnóstico que cuente con el programa específico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe poca información sobre la frecuencia de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en nuestro medio, la cual se debe a que no se realiza el diagnóstico. En las dos últimas décadas se ha utilizado la batería de 5 pruebas clínicas de Ewing para el diagnóstico de esta afección sin embargo cada una de las pruebas no son reproducibles para los diferentes rangos de edad, por lo que constituyen estudios de difícil aplicación para la práctica clínica diaria o detección temprana. El desarrollo de sistemas computarizados que monitoricen la función autonómica permite realizar procedimientos que sean simples de efectuar y permitan un seguimiento del paciente diabético a largo plazo en los pacientes con diabetes mellitus.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus y sus complicaciones son una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial con un aumento en los índices de morbilidad y aumento en los costos de salud.^{1,2,3,4} Existe a nivel mundial 135 millones de diabéticos y se espera que esta cifra se eleve a 300 millones en los próximos años, según estimaciones de la OMS.

La neuropatía autonómica diabética (NAD) se encuentra entre las complicaciones menos entendidas y reconocidas de la diabetes a pesar del impacto negativo que tiene sobre los sobrevivientes y calidad de vida.^{5,6,7,8}

La neuropatía autonómica puede afectar a todos los órganos inervados por el sistema nervioso autónomo, vasomotor, visceromotor y las fibras sensoriales que inervan cada órgano.^{4,5,6} Una de las complicaciones más serias de la diabetes mellitus es la neuropatía autonómica cardiovascular, (NACV) la cual se define como un desorden neuropático que incluye manifestaciones en los componentes periféricos del sistema nervioso autónomo que inervan al corazón y los vasos sanguíneos, causando anormalidades en el control de la frecuencia cardíaca y la dinámica vascular.⁷ De acuerdo a lo reportado en la literatura la prevalencia de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos es variable reportándose de 7.7% a 90%.⁹ Esto refleja los diferentes criterios empleados en la selección de las muestras, el insuficiente número de pacientes estudiados en las diferentes regiones del mundo que no permiten una visión más global del grado de afectación de esta complicación.^{7,12} Ziegler et al, evaluaron la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en 1,171 pacientes diabéticos (647 DM tipo 1 y 524 diabéticos tipo 2) reclutados al azar en 22 centros de diabetes en Alemania, Austria, y Suiza.

Encontraron neuropatía autonómica cardiovascular en 25.3% de los pacientes diabéticos tipo 1, y 34.3% en pacientes con DM tipo 2, de los cuales 2 tuvieron 6 pruebas de función autonómica positivas. 12% de los pacientes con disfunción del sistema autonómico, mostraron una de 6 pruebas autonómicas positivas.¹⁰ La neuropatía autonómica puede estar presente desde el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2. El incremento de la prevalencia se debe al aumento de la edad, duración de la diabetes, y el pobre control metabólico. Se han reportado diferencias relacionadas con el sexo entre los diferentes factores cardiovasculares y su influencia sobre la disfunción autonómica en edades más tempranas entre el sexo femenino.^{10,11} En México no se cuentan con datos estadísticos en relación a la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con DM.

La mortalidad en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica cardíaca varía del 44% dentro de los 2.5 años y 30% dentro de los siguientes 10 años.⁹ De los pacientes con neuropatía autonómica sintomática del 25 al 50% mueren dentro de 5 a 10 años del diagnóstico. La tasa de mortalidad a 5 años en los pacientes con neuropatía autonómica cardíaca es tres veces más alta que en pacientes diabéticos sin afectación autonómica.^{11,13} Las causas que conducen a la muerte en pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular asintomática o sintomática son las enfermedades cardíacas y nefropatía.

En el estudio Hoorn, en una muestra estratificada por edad, sexo y tolerancia a la glucosa, evaluó a 536 sujetos jóvenes caucásicos; 256 con tolerancia a la glucosa normal, 143 con intolerancia a la glucosa y 137 con diabetes mellitus tipo 2. Demostró que la disfunción autonómica cardiovascular se relaciona con la presencia de albuminuria en los sujetos con intolerancia a la glucosa o con diabetes mellitus tipo 2.^{12, 14,15, 16}

La neuropatía autonómica es consecuencia de un proceso complejo multifactorial en la que participan alteraciones metabólicas, (activación de la vía polioles), procesos isquémicos por microangiopatía y la deficiencia de algunos factores neurotróficos. Los hallazgos patológicos característicos son la degeneración de axones y de las dendritas de los ganglios simpáticos y preganglionares de la rama blanca de la cadena paravertebral. Puede presentarse pérdida de neuronas en los núcleos intermediolaterales de la médula espinal. Figura 1 ¹⁷⁻²³

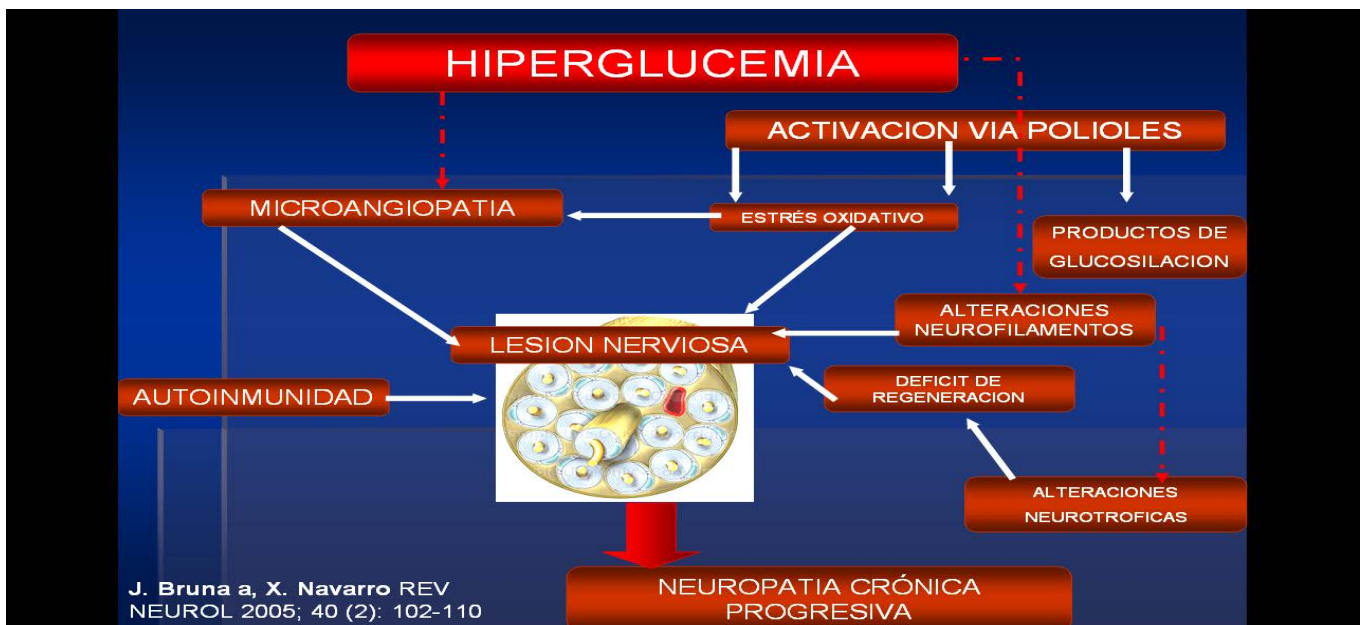


Figura 1

Los síntomas de neuropatía autonómica ocurren en la diabetes mellitus de larga evolución. Sin embargo, puede haber neuropatía autonómica subclínica en el primer año la cual se diagnostica con pruebas cuantitativas²⁴.

El desarrollo de disautonomías tiene importancia como factor pronóstico, por el riesgo de insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio silente y muerte súbita. ^{9, 22}

²⁵.

Los signos y síntomas de neuropatía autonómica cardiovascular son:

a) La falta de variabilidad de la frecuencia cardiaca (**V.F.C.**) durante la respiración profunda, como signo temprano de neuropatía autonómica que se asocia a un alto riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con y sin diabetes. ¹³

b) Taquicardia en reposo, en diabéticos con NA se ha demostrado que tienen una frecuencia cardiaca (FC) fija entre 90 y 100 lat/min, que no se modifica con la respiración, los cambios posturales o el ejercicio moderado, siendo un hallazgo temprano. Por otra parte la bradicardia es un signo de daño de las vías reflejas simpático-vagales, que se presenta en etapas tardías y constituye un dato de severidad. ^{6, 9, 24, 25, 27, 35,}

d) Intolerancia al ejercicio, debido al daño de los sistemas simpático y parasimpático; que origina reducción en la fracción de eyección, disfunción sistólica y disminución del llenado diastólico. La severidad de la NACV tiene una correlación inversa con el incremento de la FC en cualquier momento del ejercicio lo que contribuye a la intolerancia al ejercicio. ^{26, 27}

Es recomendable emplear pruebas de función autonómicas cardiovascular antes de incluir a los diabéticos en programas de entrenamiento físico, para identificar a los pacientes en riesgo para realizar ejercicio físico. ^{9, 28,29}

e) Hipotensión ortostática. Se define como la disminución de la presión arterial durante la bipedestación (mayor de 30 mm/Hg en la sistólica y mayor de 10 mm/Hg en la diastólica dentro de los 2 minutos de bipedestación). Esta entidad se acompaña de alteraciones visuales e incluso síncope, durante los cambios posturales. Puede llegar a ser discapacitante, pero la caída de la presión arterial también puede ser asintomática. ⁹

f) La frecuencia de infartos e isquemia miocárdica silente tiene una elevada incidencia en pacientes diabéticos. En el estudio de Framingham, 39% de los pacientes con diabetes tuvieron infarto asintomático documentado por electrocardiografía, lo cual se ha atribuido a la presencia de daño simpático aferente en las fibras que inervan el miocardio.^{30,31} Las consecuencias médicas de la neuropatía autonómica son dramáticas: en un metaanálisis de 11 estudios concluyeron que la tasa de mortalidad a 5.5 años fue de 5% en aquellos diabéticos con una variabilidad de la frecuencia cardiaca normal vs. un 27% en aquellos que presentaron una variabilidad de la frecuencia cardiaca anormal.¹² La isquemia silente y el infarto silente son particularmente peligrosos debido a que los pacientes no pueden sentir el dolor y buscar ayuda. En conclusión, los recientes avances en la investigación de la magnitud, patogenia y trastornos clínicos relacionados con la evolución de la NACV permiten una visión más global del grado de afectación que puede producir esta complicación y constituyen el fundamento teórico para el empleo de nuevas estrategias diagnósticas para revertir o evitar la progresión de esta complicación de la diabetes mellitus.⁹

Diagnostico de NACV.- Debe estar basado sobre los resultados de una batería de pruebas autonómicas más que utilizar un sola prueba. De estos el sistema cardiovascular que involucra al sistema nervioso autónomo es el más notable y fácil de monitorizar en el transcurso del tiempo.^{32, 33} La historia y el examen clínico no son específicos para la detección temprana de la NACV. Pero si se pueden detectar mediante pruebas autonómicas objetivas.^{34, 35} En 1988, la Academia Americana de Neurología se pronunció en consenso por la introducción de una batería de 5 pruebas autonómicas cardiovasculares basada en los estudios de *Ewing* y *Clarke* siendo: 1. Respuesta de la presión arterial y frecuencia cardiaca,

2. caída de la presión sistólica a la bipedestación, 3. la presión diastólica en respuesta de ejercicios isométricos, 4. la diferencia de la frecuencia cardíaca con 6 respiraciones profundas, 5. maniobra de Valsalva. ³⁷ Sin embargo, estas pruebas requieren la cooperación activa del paciente y constituyen estudios de difícil aplicación para la práctica clínica o la detección oportuna de NACV incluyendo su seguimiento a largo plazo. ⁷

En 1992, durante un consenso sobre mediciones estandarizadas en la neuropatía diabética, se recomendaron sólo 3 índices para las pruebas de función cardiovascular: 6 respiraciones profundas, bipedestación y maniobra de Valsalva. Teniendo en cuenta su adecuada sensibilidad, especificidad y reproducibilidad para diagnosticar la NACV ⁷ **Figura 2.**



	6 RP	VALSALVA	BIPEDESTACION
▪ SENSITIVIDAD	93	98	93
▪ ESPECIFICIDAD	93	91	93
▪ VALOR PREDICTIVO POSITIVO	93	91	92
▪ VALOR PREDICTIVO NEGATIVO.....	94	98	93

Vinik A; Raelene E; Braxton D, Et Al *Diabetes Care*; May 2003; 26, 5;pg. 1553

Figura 2

Con el fin de contar con exámenes diagnósticos que permitan cuantificar la influencia autonómica sobre el corazón y por consiguiente, ser un elemento predictivo de mortalidad, se ha integrado para el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular, el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (V.F.C.). ^{38,39,40}

La variabilidad de la frecuencia cardiaca es un marcador no invasivo, simple, que refleja la actividad de los componentes simpáticos y parasimpático del sistema nervioso autónomo sobre el nodo sinusal del corazón.

Registra las mediciones totales de las variaciones de la frecuencia cardiaca así como de los intervalos RR (intervalos entre los complejos QRS de la despolarización sinusal normal) en tres fases: 6 respiraciones profundas, bipedestación y maniobra de Valsalva⁴²⁻⁴⁵ Los resultados tempranos de las investigaciones que utilizan una batería de pruebas de la función cardiovascular (algunas indicando la afectación de la función parasimpático y otras la función simpática) deben de realizarse en lo posible para hacer un seguimiento a largo plazo.⁷ Es importante destacar que las pruebas autonómicas cardiovasculares evalúan específicamente la función autonómica cardiovascular y son parte de las Guías del Consenso de la Asociación Americana de Diabetes. El panel de la conferencia de San Antonio también hizo una serie de recomendaciones generales referente a la clasificación de la NACV: Los síntomas posiblemente reflejen neuropatía autonómica y estos no deberían por si mismos, ser considerados como marcadores para su presencia. Las pruebas independientemente de la vía que evalúan (simpática o parasimpático) deben de realizarse en los pacientes con DM. La medición de una batería cuantitativa de los reflejos autonómicos debe de ser utilizados para monitorizar la mejoría o el deterioro de la función nerviosa autonómica. La variabilidad de la frecuencia cardiaca es considerada como el indicador más temprano y el hallazgo más frecuentemente encontrado en disfunción autonómica cardiovascular sintomática por lo que ha llegado a ser el estándar de oro para caracterizar la función del sistema nervioso autónomo.^{7, 38,39}

Aunque puede existir asociación entre la presencia de neuropatía somática periférica y NAD, diversos investigadores han reportado que la aparición de la disfunción parasimpática puede encontrarse de forma independiente de la neuropatía somática periférica. ¹¹

Parámetros y medición de la V.F.C. para el diagnóstico de NACV.- Dado a la evolución gradual de la medición de la V.F.C., diferentes métodos cuantifican los cambios de la frecuencia cardiaca. Siendo la captura y análisis de los datos más exactos. ^{7,46} Entre los diferentes parámetros resultantes de la medición de la V.F.C., la tasa de inspiración/espriación (I/E) durante las 3 fases muestran mayor sensibilidad. ^{9, 25} Para el diagnóstico de NACV definida se establece cuando existen anomalías en la tasa de I/E en 2 o más de las 3 pruebas. Disfunción autonómica, cuando se encuentre una prueba alterada.

Fisiología de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.- Debido a los cambios continuos en el balance simpático y parasimpático, el nodo sinusal exhibe fluctuaciones alrededor de la media de la frecuencia cardiaca. Con frecuentes ajustes, realizados por los mecanismos de control cardiovascular, que resulta en fluctuaciones periódicas en la frecuencia cardiaca, esto se denomina V.F.C.. La variabilidad de la frecuencia cardiaca es el resultado de las interacciones entre los sistemas nerviosos autónomos y el aparato cardiovascular. Estas interacciones funcionan como un circuito de control retroalimentado. El sistema nervioso central recibe diversos estímulos y utiliza al sistema nervioso autónomo para dar una respuesta. Los barorreceptores retroalimentan al sistema nervioso central sobre el efecto en la presión arterial y con ello se inicia una nueva respuesta.

Puesto que la frecuencia cardíaca es alterada constantemente, el análisis de la V. F.C. permite que se pueda estudiar la actividad del sistema nervioso autónomo con unos electrodos en la superficie del cuerpo.

La respiración es el estímulo más comúnmente utilizado para provocar la variabilidad de la frecuencia cardíaca, aunque otros estímulos fisiológicos que la perturban son los cambios de posición. Durante la respiración, debido a la inhibición inspiratoria del tono vagal, la frecuencia cardíaca muestra fluctuaciones con una frecuencia igual hacia la respuesta respiratoria denominada arritmia sinusal respiratoria. **Figura 4** Durante una inspiración el ritmo cardíaco se acelera (preponderancia del simpático sobre el parasimpático) mientras que durante la espiración se desacelera (predominio de la excitación vagal sobre la del simpático).¹⁷ La inhibición inspiratoria es evocada primariamente por los impulsos de origen central hacia los centros respiratorios medulares y el centro cardiovascular.^{47, 48} Los barorreceptores, situados en la pared de las arterias carótidas, aorta y pulmonar envían una mayor frecuencia de impulsos por las vías aferentes, que siguen los nervios glosofaríngeo y vago, respectivamente, hasta el núcleo del tracto solitario. De éste se envían señales que van a los centros de control bulbares para inhibir el centro parasimpático (en los núcleos dorsal del vago y en el ambiguo) y para excitar el centro vasomotor simpático (núcleos rostral y caudal del bulbo ventrolateral, que proyectan a la columna intermediolateral simpática), esta información termina en el órgano terminal (corazón), el cual responde con un incremento de la frecuencia cardíaca. Debido a este mecanismo de arco reflejo esta asociado con variaciones en los intervalos R-R. Todo esto origina una serie de oscilaciones sincrónicas con la respiración que contribuyen en forma importante a la variabilidad del ritmo cardíaco.⁵⁰⁻⁵⁵ **Figura 3 y 4**

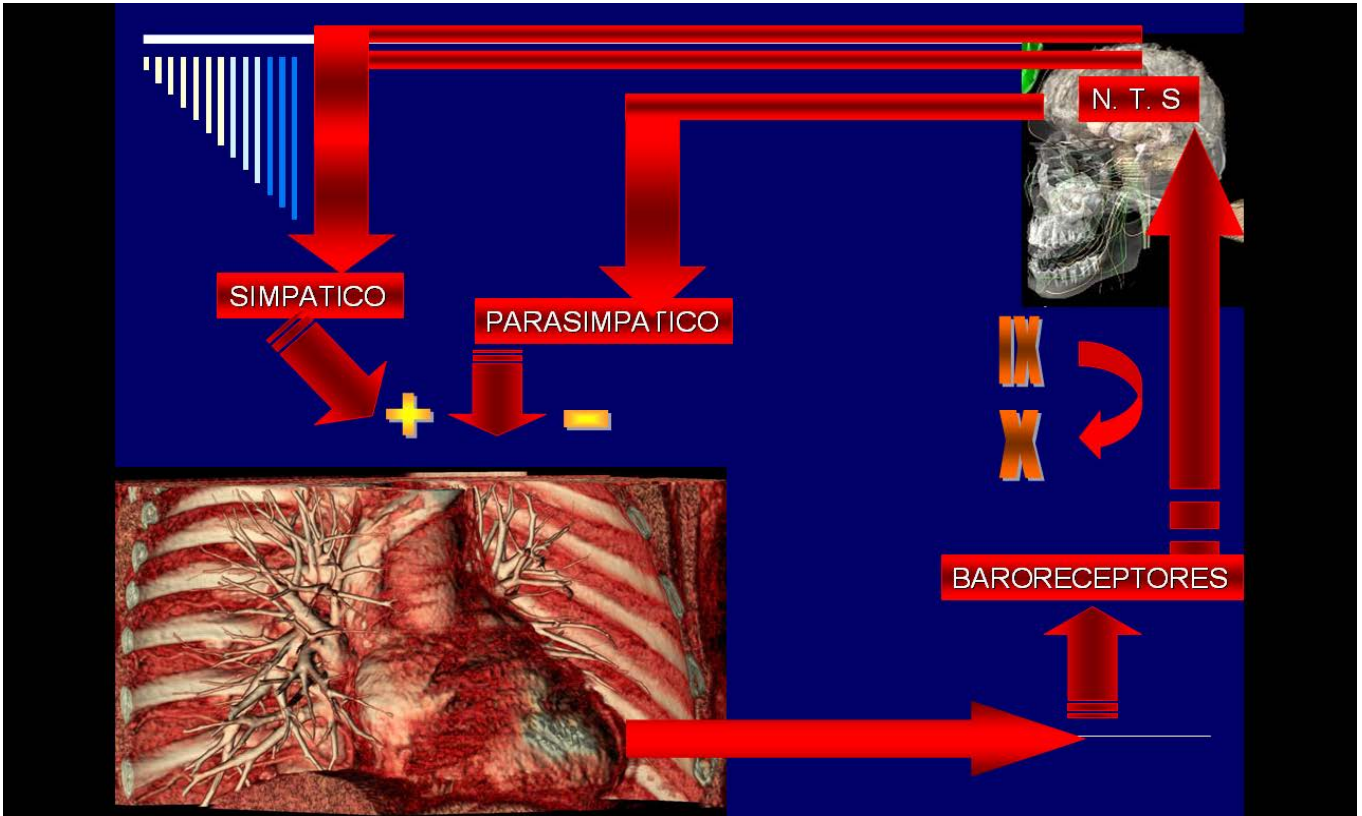


Figura 3

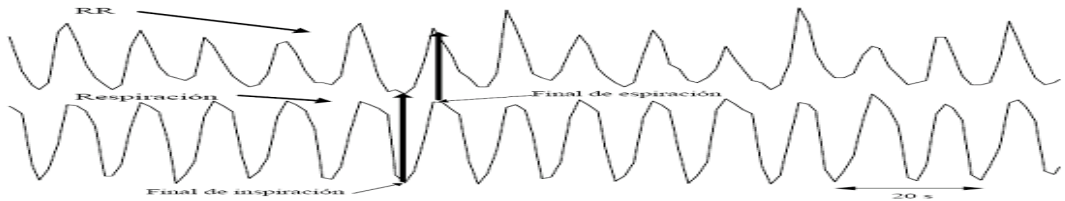


Figura 4

La arritmia sinusal respiratoria en adultos es máxima en la frecuencia de 6 respiraciones. ⁴²⁻⁴⁹

FACTORES QUE MODIFICAN LA V.F.C.

- Condiciones medioambientales como la temperatura y la altitud.
- La ingesta de alcohol, cafeína y nicotina la disminuye de forma transitoria.
- Con la edad disminuye.
- Ingesta de betabloqueadores, diureticos, incrementan la actividad vagal con disminución de la actividad simpática.
- La amplitud de la arritmia sinusal respiratoria depende de la profundidad y frecuencia de la respiración, lo que hace deseable controlar la frecuencia respiratoria en estudios de la V.F.C. con la ayuda de un metrónomo.
- Postura: En la posición bipedestación, los baroreceptores relacionados con la variabilidad de la frecuencia cardiaca es incrementada debido al aumento del tono simpático. La arritmia sinusal respiratoria es incrementada en posición de supina.⁵⁰⁻⁵⁶

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la frecuencia de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante el método de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer los parámetros de normalidad de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes sanos entre 40 y 85 años.
- Especificar la frecuencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 entre 40 y 85 años.
- Correlacionar la variabilidad de la frecuencia cardíaca con el tiempo de evolución de la diabetes.

HIPÓTESIS

La variabilidad de la frecuencia cardiaca es una prueba útil para el diagnóstico de neuropatía autonómica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

JUSTIFICACION

La diabetes mellitus constituye un problema de salud pública a nivel mundial, es la primera causa específica de muerte y dentro de la morbilidad general se ubica entre las primeras veinte causas en nuestro país. La supervivencia de pacientes diabéticos al momento del diagnóstico, es del 70-80% de la supervivencia esperada del resto de la población, con 3-4 veces más riesgo de fallecer por causa de cardiopatía Isquémica (C.I.) este riesgo puede incrementarse con la edad, hipertensión y el tabaquismo, lo que lleva a considerarla actualmente como un equivalente de C.I.

La neuropatía autonómica cardiovascular (NACV) secundaria a diabetes mellitus se encuentra entre las complicaciones menos diagnosticadas en México, por lo que la frecuencia no se conoce.

En diversas publicaciones internacionales se ha considerado que el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (V.F.C.) es una herramienta útil para el diagnóstico temprano de neuropatía autonómica cardiovascular. El diagnóstico temprano permitirá brindar tratamiento oportuno e integral del paciente con neuropatía autonómica con el fin de evitar infartos silentes o muertes súbitas.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal analítico (observacional, comparativo), en el laboratorio de electrodiagnóstico de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte. Basados en los principios éticos de la Declaración de Helsinki. En el periodo comprendido del 01 de Marzo al 31 de Julio del 2007, con 2 grupos de estudio:

Primer grupo: Compuesto por 100 sujetos sanos entre 40 y 85 años de la consulta externa de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación, mediante muestreo no probabilística de casos consecutivos, sin diabetes mellitus, que aceptaron participar en el estudio y firmaron hoja de consentimiento informado **Anexo 1**.

Criterios de Inclusión: Sujetos sanos mexicanos, ambos sexos, con edades entre 40 y 85 años, que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de no inclusión: Síndrome de Guillain Barré agudo, amiloidosis, enfermedad de Parkinson, antecedente de alcoholismo o tabaquismo crónico, enfermedad obstructiva crónica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, artritis reumatoide, hipertensión o hipotensión previa a la ejecución de las pruebas autonómica, con hipoglicemia 24 horas previas al estudio, enfermedades cardiovasculares, uso de betabloqueadores o diuréticos.

Segundo grupo: Pacientes entre 40 y 85 años con diagnóstico de DM tipo 2, que acudieron a la consulta externa y al consultorio de electrodiagnóstico de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación mediante muestreo no probabilística de casos consecutivos que aceptaron participar en el estudio y firmaron hoja de consentimiento informado. **Anexo 2**

Criterios de Inclusión: Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 adecuadamente establecido, ambos sexos, sin importar tiempo de evolución o hipoglucemiante, con o sin manifestaciones clínicas de neuropatía autonómica o somática por diabetes mellitus, estabilidad de los signos vitales, que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de no inclusión: Se excluyeron aquellos que presentaron los mismos criterios al grupo anterior.

Descripción del estudio

Se realizó la prueba de variabilidad de la frecuencia cardiaca, utilizando el método de análisis de tiempo, al ejecutar 3 pruebas: Primera prueba: **6 respiraciones profundas**, Segunda prueba: **bipedestación** Tercera prueba: **maniobra de valsalva**. La preparación de los pacientes se hizo de acuerdo a las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes para la estandarización:

Sin haber ingerido alimentos, café, o uso de nicotina por lo menos 2 horas antes del estudio.

En caso de utilizar anticolinérgicos (antihistamínicos, medicamentos para la tos o el resfriado común) suspenderlos en un lapso de 48 horas.

Utilizar ropa cómoda, evitando ropa compresiva, incluyendo corsé, o medias.

No haber ingerido alcohol por 12 a 14 horas previas a su prueba.

Sin evidencia de hipoglucemia.

Se indicó al inicio de la prueba no hablar por 7 minutos

Después de cada prueba se permitió un periodo de descanso de por lo menos 5 minutos, para prevenir las influencias por la prueba previa ^{6,7}

El estudio se realizó en dos etapas:

Primera etapa: durante el periodo comprendido entre el 1º de Marzo al 31 de Mayo, se efectuó la estandarización de la prueba de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, donde se captaron 100 sujetos sanos entre las edades de 40 a 85 años de edad. Previa historia clínica. **Anexo 4**

Se realizaron las 3 pruebas para la V.F.C. y se obtuvieron nueve parámetros:

1. FC min. frecuencia cardiaca mínima durante un minuto, **2. FC máx.** frecuencia cardiaca máxima durante un minuto, **3. FC media.** promedio de la frecuencia cardiaca en un minuto, **4. DS FC:** desviación estándar de la frecuencia cardiaca mínima y máxima en un minuto, **5. RR min.** intervalo RR más corto el cual se encuentra cerca del latido 15, **6. RR máx.** intervalo RR más largo el cual se encuentra en el latido 30. **7. RR media.** promedio de los intervalos RR,

8. DS RR desviación estándar de los intervalos RR. El último parámetro de la medición se consideró para fines de resultados, **9. Tasa I/E** (Tasa media de la frecuencia cardiaca mínima y máxima durante un ciclo respiratorio) durante un minuto, basadas sobre el hecho que la inspiración acorta los intervalos R-R mientras que la espiración los alarga. A continuación se describen las tres pruebas:

Primera prueba: V.F.C a las 6 respiraciones profundas.- En esta fase el sujeto estando en posición de decúbito supino, se le solicitó que respirara a una tasa constante de 6 respiraciones por un minuto dando al paciente una señal visual para que se llevara a cabo de forma correcta.

Para el control de las 6 respiraciones se utilizó el programa de biofeedback EZ AIR. **Figura 7 y 8**

La respiración lenta y profunda del paciente maximizó las fluctuaciones en la frecuencia cardiaca debido a la arritmia sinusal respiratoria.



Figura 5

Figura 6

Se eligieron de las 6 respiraciones registradas, los tres intervalos R-R máximos y los 3 R-R mínimos, se procedió a calcular el promedio de las respectivas variaciones de la frecuencia cardiaca y la tasa inspiración/expiration I/E, que la maquina realizaba de forma automática. Si la prueba se repite, se permitió de 3 a 5 minutos de reposo.

Segunda prueba: V.F.C. a la respuesta de bipedestación: Puede ser dividida en 2 fases: una fase dinámica inicial, cuando el sujeto cambia de posición y una fase isométrica o estática secundaria, cuando se mantiene la postura por la contracción isométrica muscular.

Se le solicito que posterior a encontrarse en una posición de decúbito supino por 5 minutos realizara un cambio rápido a la bipedestación en un lapso de 3 segundos,

En sujetos sanos, hay un incremento de la frecuencia cardiaca en respuesta a la bipedestación, que se considera que es máxima aproximadamente en el latido 15 después de pararse. Esto es seguido por una ligera bradicardia que es máxima aproximadamente en el latido 30 después de pararse. Se detecto cada onda R y se calculó el tiempo entre ondas R sucesivas o intervalo RR, y la tasa inspiración/expiration I/E, que la maquina realizaba de forma automática. ^{56,59} **Figura 7**



Figura 7

Tercera prueba: V.F.C. a la maniobra de valsalva: Encontrándose en sedestación a los sujetos se les solicitó que soplaran de forma continua y constante a una presión de 40 mmHg por 15 segundos, dentro de un tubo de plástico el cual estaba conectado a un manómetro aneroide, causando un incremento súbito transitorio en la presión intraabdominal e intratorácica, con una respuesta hemodinámica consecuente. **Figura 8** Se instruyó soplar por lo menos una duración de 10 segundos y la presión ejercida no debía ser menor de una presión de 20 mm Hg la cual se consideró subóptima, en cuyo caso se repetía la maniobra. **Figura 9.** La tasa de I/E se determinó por el cálculo de la tasa del intervalo RR más largo después de la maniobra (reflejando bradicardia con incremento de la presión arterial, y el intervalo RR más corto después de la maniobra de valsalva (reflejando taquicardia como resultado del esfuerzo. ^{7, 24, 48, 38, 61}



Figura 8



Figura9

Se estimaron los percentiles 5-95' tomando como punto de corte al percentil 5. Se estratifico en 7 grupos de edad: 40 a 44 (grupo 1), de 45 a 49 años (grupo 2), 50 a 54 años (grupo 3), 55 a 59 años (grupo 4), 60 a 64 años (grupo 5), 65 a 70 años (grupo 6) y 70 a 74 años (grupo 7).

Segunda etapa: Durante el periodo comprendido entre el 1º Junio al 31 de Julio del 2007. Se captaron 41 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acudieron a la U.M.F.R.R.N. a la consulta externa y laboratorio de electrodiagnóstico. Previa historia clínica **Anexo 5**. Se realizó la prueba de variabilidad de la frecuencia cardiaca mediante 3 maniobras. Se estableció NACV tomando como parámetro de anormalidad valores de la tasa de I/E por debajo del percentil 5 (estimado en los sujetos sanos). Se dividieron en 3 grupos: **Grupo 1** Función autonómica normal, sin alteraciones en las 3 pruebas, **Grupo 2**, Disfunción autonómica al tener disminución de la tasa de I/E en 1 de las 3 pruebas positivas. **Grupo 3**, Neuropatía autonómica definida, el tener 2 o mas pruebas con disminución de la tasa I/E el resultado se correlacionó con el tiempo de evolución de la diabetes mellitus. ²⁵

De los parámetros de referencia se obtuvo una curva donde se observó la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes sanos y el aplanamiento de la curva en pacientes diabéticos. **Anexo 1**



Figura 10

Se utilizó aparato de electromiografía Xcalibur DT mediante la utilización del programa HRV. Este software, cuenta con las tres pruebas que se realizarán así como una unidad de memoria para almacenar los datos recolectados del

paciente. **Figura 10**

Los sitios óptimos para la colocación de los electrodos son aquellos donde el movimiento no altere los resultados por la presencia de interferencia o bien que sean mínimos durante las maniobras autonómicas.

Electrodo de referencia; en la región interescapular medial a la punta de la escápula.

Electrodo activo: se coloca en la línea medioaxilar izquierda a nivel del pezón.

Electrodo de tierra: A nivel de la región supraclavicular izquierda. ⁴⁸ **Figura 11**



Figura 11

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS PARA LA V.F.C.

Filtro de baja frecuencia: 30 Hz

Filtro de alta frecuencia: 2 kHz

Ganancia 500 uv/div

Barrido: 500 ms/div (48)

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICION	OPERACIONAL	INSTRUMENTO DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Hoja de captura de datos	Años	Ordinal	Cualitativa
Sexo	Diferencia física constitutiva del hombre y la mujer	Hoja de captura de datos	Masculino y Femenino	Nominal	Cualitativa

VARIABLES DEPENDIENTES

Primera prueba: V.F.C a las 6 respiraciones profundas.- Definición.

Consiste en el registro de la variación del intervalo R-R y la frecuencia cardiaca durante la respiración profunda, que el paciente realiza con una frecuencia de 6 actos respiratorios profundos en un minuto. Esta prueba evalúa la función parasimpática.

Segunda prueba: V.F.C. a la respuesta de bipedestación: Definición.

Consiste en el registro de la variación de la FC y del intervalo R-R del paso de la posición supina a la ortostática. Esta prueba evalúa la función parasimpática.

Tercera prueba: V.F.C. a la maniobra de valsalva. Definición:

Consiste en el registro de la variación de la FC y del intervalo R-R al aumentar la presión intratorácica que se obtiene mediante la espiración forzada contra una resistencia. Esta prueba evalúa la función parasimpática y simpática.

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO

Pacientes entre 40 y menores de 85 años que acudieron a la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte del Instituto Mexicano del Seguro Social, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 adecuadamente establecido, sin importar tiempo de evolución, con o sin manifestaciones clínicas de neuropatía autónoma o somática por diabetes mellitus tipo 2.

Con cualquier fármaco hipoglucemiante, de ambos sexos y que aceptaron participar en el estudio.

TÉCNICAS PARA CONTROLAR LA DIFERENCIAS SITUACIONALES

El investigador principal realizó los estudios para evitar la variabilidad inter observador tanto en sujetos sanos, como en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

N= Tamaño de muestra (pacientes con DM tipo 2 entre 40 y menores de 85)

Z_{α} = Desviación normal correspondiente a la probabilidad de exceder el error permisible máximo (1.96)

p= tasa de prevalencia (6.9/345= 0.02)

q= 1-p

e= error permisible máximo) 0.05=

$$Z_{\alpha}^2 (p q)$$

N=

$$e^2$$

$$1.96^2 (0.02 (0.98)$$

N=

$$0.05^2$$

N= 30.1

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA

A los resultados se le realizó estadística descriptiva para estimar media y desviación estándar de variables cuantitativas. Se estimó una distribución percentilar en base a la población sana (percentil 5).

Se utilizó estadística analítica estimando la *t* de student para muestras independientes y el coeficiente de Pearson para establecer la correlación de variables. Se utilizó un nivel alfa = 5%.

Se utilizó estadística analítica o inferencial para contrastar la hipótesis de trabajo.

SISTEMA DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se realizó la captación de los datos generales del paciente en un formato especial, el cual incluye una historia clínica con peso, talla, tiempo de evolución de la DM, tratamiento utilizado, complicaciones asociadas, factores de riesgo asociadas. **Anexo 3**

RESULTADOS

En el presente estudio se captaron 100 sujetos sanos para obtener valores de referencia, de los cuales 54 correspondieron al sexo femenino (54%) y 46 (46%) correspondieron al sexo masculino. Con una edad promedio de 57.7 ± 10.1 años.

Se evaluaron a 41 sujetos con diagnóstico de DM tipo 2, de los cuales 31 correspondieron al sexo femenino (75.6%) y 10 (24.4%) correspondieron al sexo masculino. Con una edad promedio de 58.3 ± 9.3 años. El tiempo de evolución de la diabetes mellitus con un promedio de 8.7 ± 6.5 años (1 a 22 años). La edad en los dos grupos estudiados no mostró diferencia estadísticamente significativa ($p < .491$.)

Se obtuvo la media, desviación estándar, valores mínimos y máximos de la tasa de I/E en las tres maniobras así como el valor de p. Los resultados se muestran en la **tabla 1**.

Así mismo se estimó el valor del percentil 5 para los parámetros arriba mencionados en el grupo de sujetos sanos. **Tabla 2** los cuales fueron utilizados como punto de corte para identificar a los pacientes diabéticos con valores por debajo de este para diagnóstico de NACV.

TABLA 1. Valores de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en sujetos normales y diabéticos tipo 2

	Sujetos normales	Diabéticos tipo 2	
Características	(n = 100)	(n = 41)	p
V.F.C.:			
TASA DE I/E 6 RESPIRACIONES			0.430
MEDIA	2.85	1.82	
DS	1.22	.970	
VALOR MINIMO	1.13	1.00	
VALOR MAXIMO	6.71	4.13	
TASA DE I/E BIPEDESTACIÓN			0.052
MEDIA	4.06	3.39	
DS	1.70	1.87	
VALOR MINIMO	1.09	1.00	
VALOR MAXIMO	8.43	7.91	
TASA DE I/E VALSALVA			0.152
MEDIA	3.74	3.28	
DS	1.66	1.96	
VALOR MINIMO	1.15	1.05	
VALOR MAXIMO	7.56	8.86	

HCD/GFA-07

Tabla 2 Se muestran los valores del percentil 5 de la tasa I/E en el estudio de variabilidad de la frecuencia cardiaca en sujetos sanos sometidos a 3 diferentes maniobras

n= 100

PERCENTIL	TIPO DE MANIOBRA		
	6 RESPIRACIONES	BIPEDESTACION	VALSALVA

5	1.22	2.07	1.38
----------	-------------	-------------	-------------

HCD/GFA-07

La distribución de los datos se represento mediante diagrama de dispersión de puntos donde se ubica la línea de regresión y el punto de corte (percentil 5) para cada una de las maniobras evaluadas en sujetos sanos. **Grafica 1, 2, 3.** Y se distribuyo por grupos etéreos. **Tabla 4**

Tabla 4 Se muestran los valores del percentil 5 situados por grupos de edad

GRUPO ETAREO	6 RESPIRACION	BIPEDESTACION	VALSALVA
40-44	1.57	2.24	2.09
45-49	2.13	2.29	2.37
50-54	2.09	2.15	1.48
55-59	1.13	1.09	1.32
60-64	1.20	1.19	1.15
65-69	1.22	1.42	1.35
70-74	1.21	2.23	1.42

HCD/GFA-07

n= 99 (Se eliminó un sujeto por presentar valor extremo al realizar la maniobra de valsalva).

* Se elimino la fila correspondiente de 75 a 79 años por que no se registro ningún sujeto de ese grupo de edad.

A los sujetos con DM se les realizó las 3 maniobras para obtener la tasa de I/E y con base a estos resultados se ubicaron por debajo o por arriba del percentil 5 y se graficaron mediante diagrama de dispersión de puntos. **Grafica 4, 5, 6.**

En base al análisis previo, estimamos la frecuencia de pacientes con diabetes mellitus cuyos valores de la tasa I/E de las 3 pruebas evaluadas se ubicaron por abajo del percentil 5, observando una mayor frecuencia de alteración para la maniobra de 6 respiraciones, le sigue en descenso la maniobra de bipedestación y con menor frecuencia para la maniobra de valsalva. **Tabla 5**

Tabla 5. Frecuencia de pacientes diabéticos que obtuvieron valores por debajo del punto de corte (percentil 5) en cada una de las maniobras evaluadas.

n= 34

TIPO DE MANIOBRA	Pacientes diabéticos con valores por debajo de percentil 5	
	Frecuencia	%
6 RESPIRACIONES	19	46.34
BIPEDESTACION	9	22.0
VALSALV A	6	14.6

HCD/GFA-07

19 individuos diabéticos presentaron alteración en la maniobra de 6 respiraciones profundas y su asociación con otras maniobras. **Tabla 6**

Tabla 6. Asociación de la maniobra de 6 respiraciones con el resto.

n= 19

MANIOBRA ALTERADA		
	Frecuencia	%

6 RESPIRACIONES	13	68.42
6 RESPIRACIONES MAS BIPEDESTACION	3	15.78
6 RESPIRACIONES, BIPEDESTACION, VALSALVA	3	15.78

HCD/GFA-07

De acuerdo a los criterios para el diagnostico de afectación autonómica encontramos 16 sujetos con función autonómica normal por no presentar alteración en las 3 maniobras, 17 pacientes con disfunción autonómica por presentar alteración en 1 prueba y 7 pacientes con neuropatía definida por presentar 2 o más maniobras. **Tabla 7 y 8**

Se obtuvo la correlación entre la tasa de inspiración/expiración y el tiempo de evolución de los pacientes diabéticos encontrándose una correlación débil pero no significativa ($r = .173$ con $p = 0.453$).

Al analizar, los valores obtenidos en las 3 diferentes maniobras comparando el grupo de sujetos sanos con el grupo de sujetos diabéticos estimamos una prueba t de students obteniendo en la prueba de 6 respiraciones una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $t = -4.749$ y un valor de $p = 0.430$.

En la maniobra de bipedestación la diferencia no fue significativa obteniendo un valor de $t = -1.962$ con un valor de $p=0.052$, así mismo para la maniobra de valsalva la diferencia no fue significativa obteniendo un valor de $t = -1.440$ con un valor de $p= 0.152$.

Tabla 7. Frecuencia y número de pruebas positivas.

PRUEBAS POSITIVAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
UNA	17	41.4
DOS	5	12.1
TRES	3	7.3
TOTAL	25	60.8

HCD/GFA-07

Tabla 8. Diferencias entre cada una de las pruebas en pacientes diabéticos.

n= 41

MANIOBRAS POSITIVAS	FRECUENCIA	%
6 RESPIRACIONES	13	31.7
BIPEDESTACION	3	7.31
VALSALVA	1	2.4
6 RESPIRACIONES + BIPEDESTACION	3	7.31
6 RESPIRACIONES + VALSALVA	2	4.87
BIPEDESTACION Y VALSALVA	0	0
3 MANIOBRAS	3	7.31
NORMAL	16	39.0
TOTAL	41	100

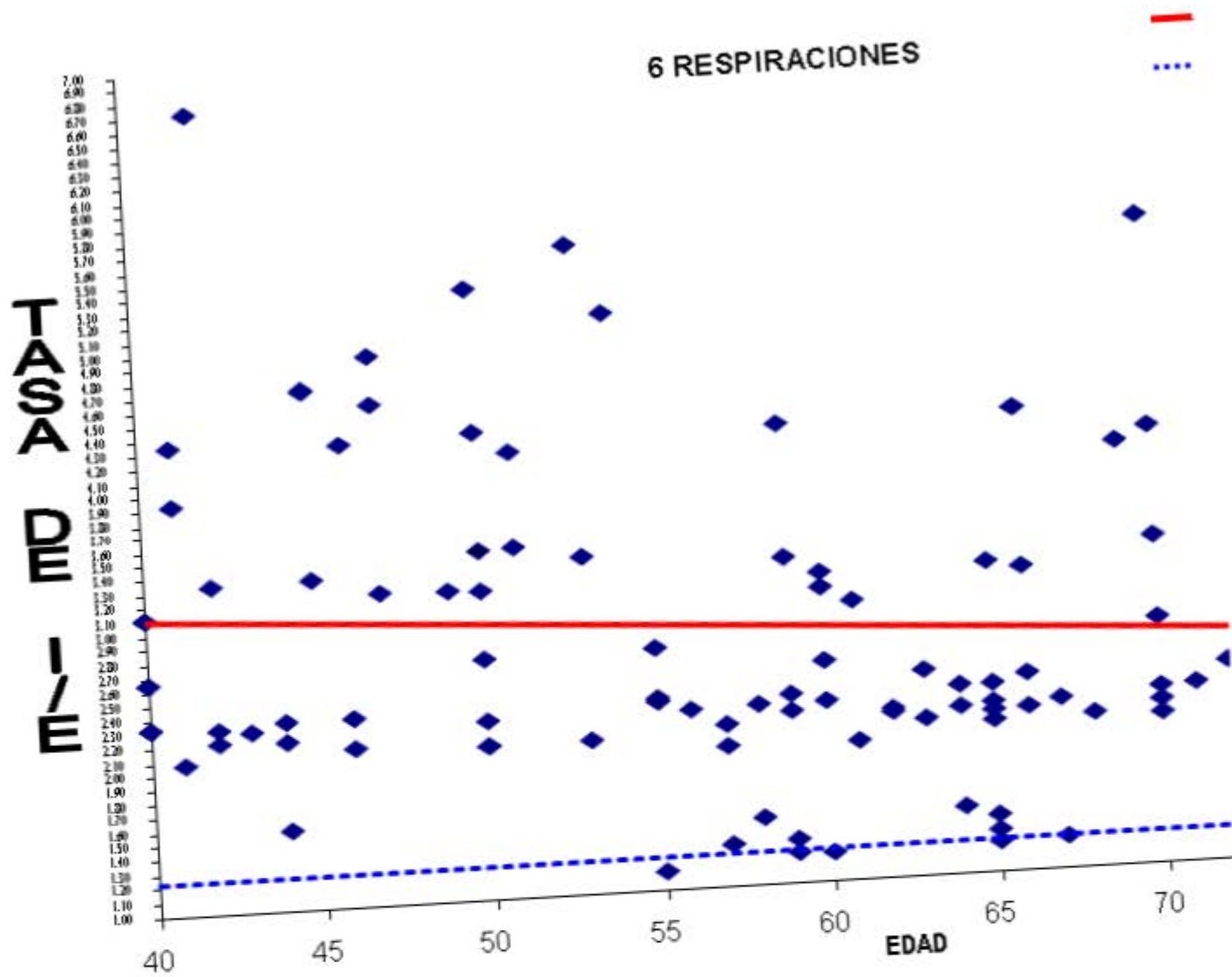
HCD/GFA-07

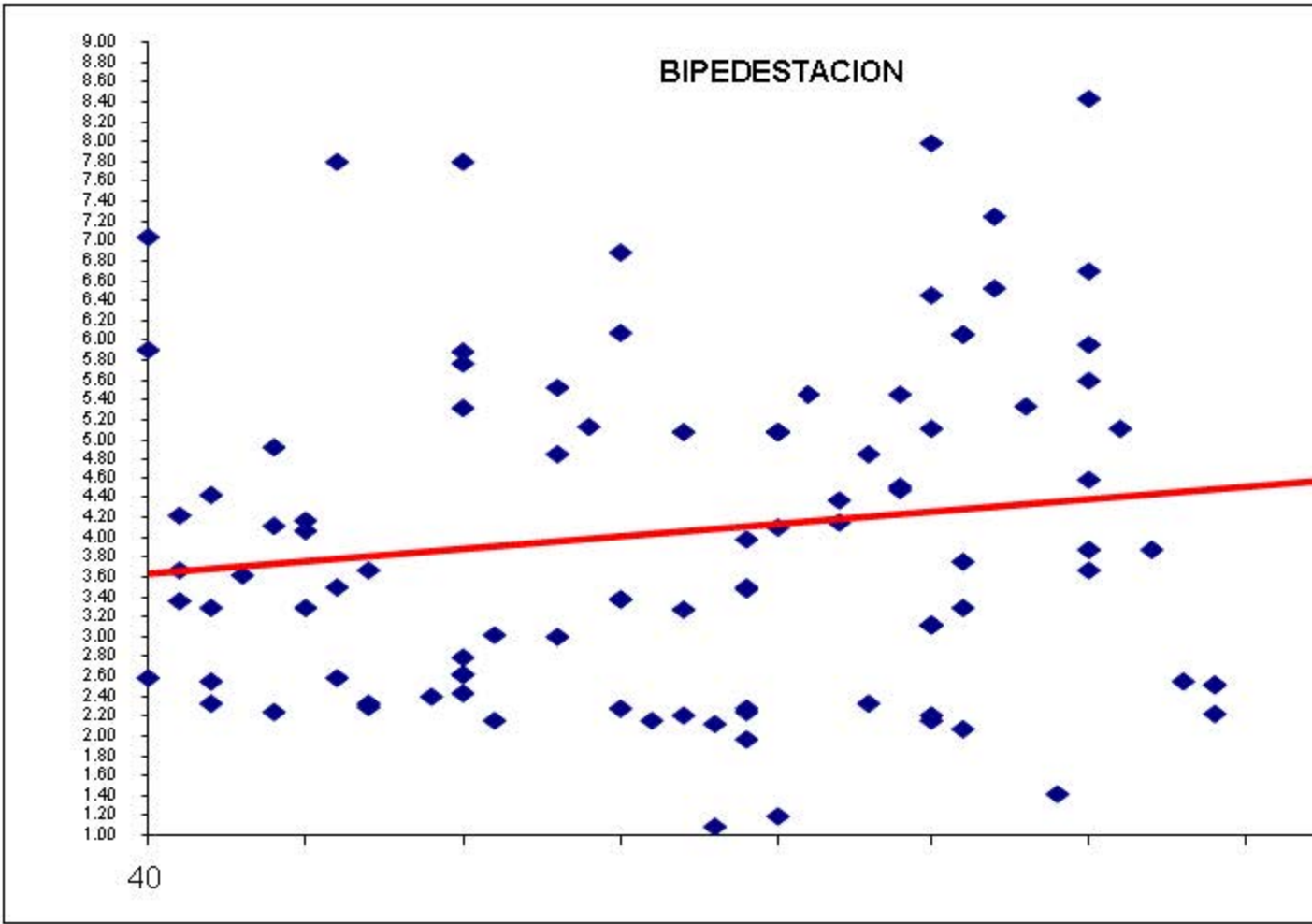
TABLA 1. Características clínicas de los diabéticos tipo 2 y sujetos normales

	Sujetos normales	Diabéticos tipo 2	
Características	(n = 100)	(n = 41)	p
Edad (años)	58.3 ± 9.3 años	57.7 ± 10.1 años	.491
VFC:			
TASA DE I/E 6 RESPIRACIONES			.430
MEDIA	2.85	1.82	
DS	1.22	.9704	
VALOR MINIMO	1.13	1.00	
VALOR MAXIMO	6.71	4.13	
TASA DE I/E BIPEDESTACIÓN			0.052
MEDIA	4.0621	1.87	
VALOR MINIMO	1.09	1.00	

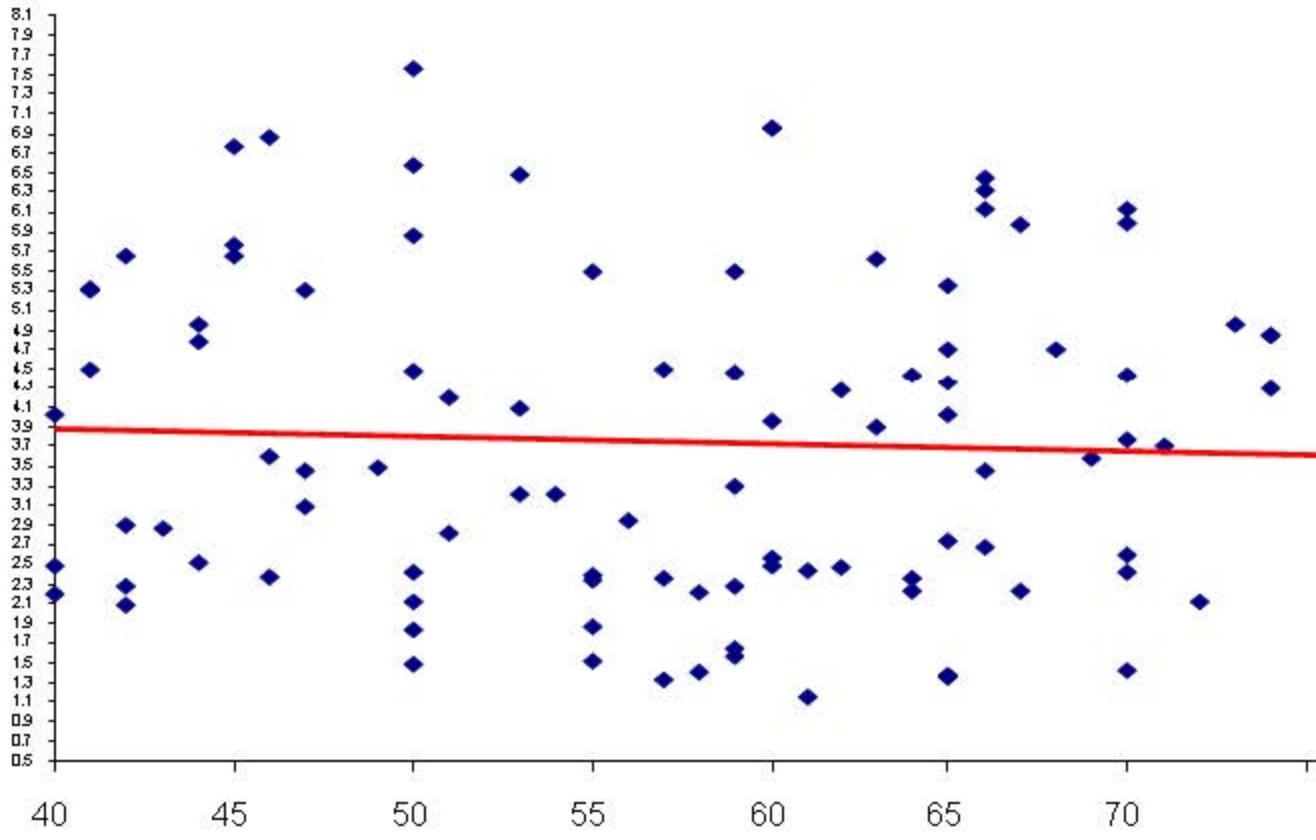
VALOR MAXIMO	8.43	7.91	
TASA DE I/E VALSALVA			0.152
MEDIA	3.74	3.28	
DS	1.66	1.96	
VALOR MINIMO	1.15	1.05	
VALOR MAXIMO	7.56	8.86	

HCD/GFA





VALSALVA



DISCUSION

En el presente trabajo de investigación de los pacientes evaluados mas del 60 % presentaron neuropatía autonómica cardiovascular y de estos 41.4 % cursaron con disfunción autonómica y 19.4% con neuropatía definida, datos que difieren por lo publicado Ziegler¹¹ donde la mayor frecuencia se establece para el diagnóstico de neuropatía autonómica definida, dejando en segundo termino a la disfunción autonómica, la cual puede ser atribuida a diferentes causas, entre las cuales podemos destacar el tamaño de la muestra (en nuestro estudio fue menor), tiempo de evolución de la diabetes mellitus en nuestro estudio fue de 8.7 ± 6.5 años vs. 3 ± 1 años reportando por Huggett.⁶⁰

En cuanto a la tasa de I/E encontramos valores por arriba de la percentila 5 en nuestra población estandarizada, datos que difieren con Jermendy² y Pfeifer⁵⁸, en la maniobra de 6 respiraciones profundas, (= 1.22 contra un valor = 1.10), maniobra de bipedestación (= 2.07 contra un valor = 1.00) maniobra de valsalva (= 1.38 contra = 1.10.). Esta diferencia en los valores mencionados puede ser a que son dos poblaciones con sus propias características raciales y equipo electromédico diferente, por lo que cada laboratorio de neurofisiología debe de estandarizar sus propios valores de referencia.

La prueba de 6 respiraciones profundas fue la que mas se alteró y es un hallazgo de afectación temprana, y se relaciona a lo reportado por Vinik¹³, lo cual es debido a los cambios en la frecuencia cardiaca asociados con la inspiración/expiration alterados en el paciente diabético, mediados primariamente por una combinación eferente de la actividad simpática y parasimpática, existiendo un desequilibrio vagal durante la expiration de forma temprana. Tamoši nait .⁶¹

Al analizar la asociación de al menos dos maniobras alteradas encontramos predominancia de la maniobra de 6 respiraciones profundas con la de bipedestación, seguida en frecuencia por la maniobra de 6 respiraciones profundas con la de valsalva, en tanto que la asociación entre la maniobra de bipedestación y la de valsalva fue prácticamente inexistente. Esta relación de anormalidades concuerda con lo establecido por Bruna.¹⁷

CONCLUSION

De acuerdo a los resultados obtenidos se concluye lo siguiente:

1. La frecuencia de neuropatía autonómica cardiovascular detectada fue mayor a la establecida en la literatura internacional.
2. La prueba de variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes diabéticos, en la maniobra de 6 respiraciones profundas fue la que más se alteró y es un hallazgo de afectación temprana, seguida por la maniobra de bipedestación y en ultimo lugar la de valsalva.
3. La prueba de variabilidad de la frecuencia cardiaca es un procedimiento simple, no invasivo para la detección de neuropatía autonómica en etapas tempranas. Puede realizarse en cualquier laboratorio de electrodiagnóstico que cuente con el programa específico.
4. Se recomienda que sea parte integral de los estudios de neurofisiología clínica en los pacientes diabéticos independientemente del tiempo de evolución.
5. Para futuros estudios se sugiere aumentar el tamaño de la muestra.

BIBLIOGRAFIA

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes
DIABETES CARE, VOLUME 29, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2006 pp
S43-S48
2. G Jermendy Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy
in diabetic patient *Acta Diabetologica*; Dec 2003; 40, pg. S370
3. Brian M. Curtis, Md; James H. O'keefe Jr, Md: Autonomic Tone as a
Cardiovascular Risk Factor: The Dangers of Chronic Fight or Flight *Mayo
Clin Proc.* 2002
4. Perkins, Bruce A.; Bril, Vera. Early Vascular Risk Factor Modification in
Type 1 Diabetes: *The New England Journal of Medicine* Volume 352(4), 27
January 2005, pp 408-409
5. Roy Freeman Autonomic peripheral neuropathy *The Lancet*; Apr 2-Apr 8,
2005; 365, 9466; pg. 1259
6. Vincenza Spallone; Guido Menzinger Diagnosis of cardiovascular
autonomic neuropathy in diabetes *Diabetes*; Sep 1997; 46,
7. Aaron I Vinik; Raelene E Maser; Braxton D Mitchell; Roy Freeman Diabetic
autonomic neuropathy *Diabetes Care*; May 2003; 26, 5; pg. 1553
8. Quirantes Hernández A, López Granja L, Curbelo Serrano V, Montano Luna
JA, Machado Leyva P, Quirantes Moreno A. La calidad de vida del paciente
diabético. *Rev Cubana Med Gen Integ.* 2000;16(1):50-6.
9. Aaron I. Vinik, Dan Ziegler, Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy.
Circulation. 2007;115:387-397
10. Dan Ziegler ; Christoph G H Sohr; Jaffar Nourooz-Zadeh Oxidative Stress
and Antioxidant Defense in Relation to the Severity of Diabetic
polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy *Diabetes Care*;
Sep 2004; 27, 9; pg. 2178
11. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F, et al.
Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and
peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers.
Diabetes Metab 1993;19:143-51.

12. . A Maguire; A Craighead; M Craig; et al Autonomic Nerve Testing Predicts the Development of Complications: A 12-year follow up study Diabetes Care; Jan 2007;30, 1;
13. A. Vinik, T. Erbas. Recognizing and treating Diabetic autonomic neuropathy Cleveland clinic journal of medicine volume 68 number 11 november 2001
14. Jeanet Gerritsen; Jacqueline M Dekker; Ben J TenVoorde; Piet J Kostense; et al Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a History of cardiovascular disease. The Hoorn Study. Diabetes Care; Oct 2001; 24, 10;
15. Andrew Moran; Walter Palmas; Lesley Field; Jyoti Bhattarai; et al Cardiovascular Autonomic Neuropathy Is Associated With Microalbuminuria in Older patients with type 2 diabetes Diabetes Care; Apr 2004; 27, 4; pg. 972
16. C Hauerslev Foss; E Vestbo; A Froland; H J Gjessing; et al Autonomic neuropathy in nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects is associated with urinary albumin excretion rate and 24-h ambulatory blood pressure Diabetes; 2001; 50, 3
17. J. Bruna a, X. Navarro Neuropatía autonómica en la diabetes mellitus Rev Neurol 2005; 40 (2): 102-110
18. Cameron EN, Cotter AM. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetes. 1997;46(S2):31-37
19. Erewster WJ. Diabetic neuropathy, nerve growth factor and other neurotrophic factors. TINS 1994;7(8):321-24.
20. Anand P. Neurotrophic factors and their receptors in human sensory neuropathies. Prog Brain Res 2004;146: 477-92.
21. Pittenger G, Vinik A. Nerve growth factor and diabetic neuropathy. Exp Diabetic Res 2003;4(4):271-85.
22. Hilsted J. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy. Cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. Diabetes 1982;31:730-
23. Leininger GM, Vincent AM, Feldman EL. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2004;9(1):26-53.
24. Pfeifer M, Feldman E Diabetic autonomic neuropathy, 2004. In *The*

Diabetes Mellitus Manual 6th Edition. Ed. New York, McGraw Hill, 2004, p. 351.

25. Giuseppe Vita, Pietro Princi and Corrado Messina Multivariate analysis of cardiovascular reflexes applied to the diagnosis of autonomic neuropathy *Journal of Neurology* Volume 238, Number 5 / August, 1991
26. J. M. Kaye . R. J. Corral . S. L. Lightman A new test for autonomic cardiovascular and neuroendocrine responses in diabetes mellitus: evidence for early vagal dysfunction *Diabetologia* (2005) 48: 180–186
27. Dan Ziegler Diabetic autonomic neuropathy Cardiac sympathetic “dysinnervation,” QT interval prolongation, and mortality *Clin Auton Res* (2002) 12 : 349–352
28. Sheri R. Colberg, David Swain, Aaron I. Vinik Use of Heart Rate Reserve and Rating of Perceived Exertion to Prescribe Exercise Intensity in Diabetic Autonomic Neuropathy *Diabetes Care* 26:986-990, 2003
29. Gianfranco Parati: Cardiovascular variability analysis. An insight into the pathophysiology of cardiovascular disease and the impact of treatment. With caution. *Clin Auton Res* (2002) 12 : 4–8
30. Langer A, Freeman M, Josse R, Steiner G, Etal... *Am J Cardiol* 1991; 67:1073–1078
31. Raelene E Maser; Braxton D Mitchell; Aaron I Vinik etal The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in Individual with diabetes A meetanalysis *Diabetes Care*; Jun 2003; 26, 6; pg. 1895
32. H. Lahrmann, F. Magnifico, A. Haensch et al Autonomic nervous system laboratories: a European survey *European Journal of Neurology* 2005 12:375-379
33. M Boulton, A. Vinik C. Arezzo etal, A statement by the American Diabetes Association *Diabetes Care* 28:956-962, 2005
34. Massimo Chessa, Gianfranco Butera, Gaetano Antonio Lanza etal Role of Heart Rate Variability in the Early Diagnosis of Diabetic Autonomic Neuropathy in Children *Herz Urban & Vogel* 2002 Vogel pp 785
35. American Diabetes Association. Report and recommendations of the San Antonio Conference on the diabetic neuropathy. *Muscle and Nerve* 1988

july:661-667

36. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982;285:916-8.
37. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic Method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004 134:514–522
38. Marcelo Risk, Vera Bril, Christopher Broadbridge et.al Heart Rate Variability Measurement in Diabetic Neuropathy: Review of Methods *Diabetes Technology & Therapeutics* 2001, Vol. 3, No. 1 : 63 -76
39. Martin Radespiel-Tröger, Robert Rauh Christine Mahlke et al Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability *Clin Auton Res* (2003) 13 : 99–102
40. Ryder REJ, Hardisty CA. Which battery of cardiovascular autonomic function tests?. *Diabetologia* 1990;33:177-9.
41. Frattola A, Parati G, Gamba P et al. (1997) Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia* 40:1470–1475
42. Lishner M, Akselrod S, Avi VM, Oz O, Divon M, Ravid M (1987) Spectral analysis of heart rate fluctuations. A noninvasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *J Auton Nerv Syst* 19:119–125
43. J. Gert van Dijk Heart rate variability testing, or listening to a conversation in a foreign language *Clin Auton Res* (2003) 13 : 304–305
44. Sari Makimattila; Anna Schlenzka; Matti Mantysaari; Robert Bergholm; et al Predictors of abnormal cardiovascular autonomic function measured by frequency Domain Analysis of heart variability and conventional test in patients with type 1 diabetes, *Diabetes Care*; 2000; 23, 11; pg. 1686
45. Pagani M, Malfatto G, Pierini S et al. (1988) Spectral análisis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 23:143–153

46. J.García, A. Serrano, S. del Castillo et al Predictores de muerte súbita en la enfermedad coronaria Rev Esp Cardiol 2000; 53: 440-462
47. Van Ravenswaaij-Arts, Conny M. A.; Kollee, Louis A EtAl Heart Rate Variability Review Annals of Internal Medicine Volume 118(6), 15 March 1993 pp 436-447
48. Phillip A. Low. Clinical Autonomic Disorders. Evaluation and Management 2a Edition Editorial Lippincott-Raven 1997 Vinik A, Park T, Stansberry K, Pittenger G. Diabetic neuropathies: Diabetologia 2000;43:957-973.
49. Meter D.Drummond The effect of pain on changes in heart rate during the Valsalva manoeuvre Clin Auton Res (2003) 13 : 316–320
50. D. Claus, O.Meudt, C.Rozeik et al Prospective investigation of autonomic cardiac neuropathy in diabetes mellitus Clin Auton Res (2002) 12 : 373–378
51. Jason H.Mateika, Ronald E. DeMeersman, Jaehee Kim Effects of lung volume and chemoreceptor activity on blood pressure and R-R interval during the Valsalva maneuver Clin Auton Res (2002) 12 : 24–34
52. Giuseppe Vita, Pietro Princi and Corrado Messina Multivariate analysis of cardiovascular reflexes applied to the diagnosis of autonomic neuropathy Journal of Neurology Volume 238, Number 5 / August, 1991
53. Eckberg DL, Harkins SW, Frisch JM, Musgrave GE, Gardner DF. Baroreflex control of plasma norepinephrine and heart rate period in healthy subjects and diabetic patients. J Clin Invest 1986;78:366-74.
54. G.Gulli, Bruno Fattor, Mario Marchesi Cross-spectral analysis of cardiovascular variables in supine diabetic patients Clin Auton Res (2005) 15 : 92–98
55. Hilstead J, Parving HH, Christensen NJ, Benn J, Galbo H. Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension. J Clin Invest 1981;68:1427-34.
56. Y. Zhang, L. A. Critchley, Y. H. Tam, B. Tomlinson Short-term postural reflexes in diabetic patients with autonomic dysfunction Diabetologia (2004)

47:304–311

57. Pfeifer MA, Peterson H. Cardiovascular autonomic neuropathy. En: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte AD, eds. Diabetic neuropathy. Philadelphia:WB Saunders, 1987:122-33.
58. Giris Jacob; Fernando Costa; Italo Biaggioni Spectrum of autonomic cardiovascular neuropathy in diabetes Diabetes Care; Jul 2003; 26, 7; pg. 2174
59. L. Krivickas Electrodiagnosis in Neuromuscular Disorders. Saunders Company May 2003 Pag 287-310
60. R. J. Huggett . E. M. Scott. S. G. Gilbey . J. Bannister . Disparity of autonomic control in type 2 diabetes mellitus Diabetologia (2005) 48: 172–179
61. M. Tamoši nait , G. Urbonavi ien , A. Vainoras, et al. Influence of Deep Breathing on Heart Rate Variability in Patients with Ischemic Heart Disease Elektronika Ir Elektrotechnika. 2005. Nr. 3(59)

DETERMINACION DE NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 POR MEDIO DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA”

Anexo 1

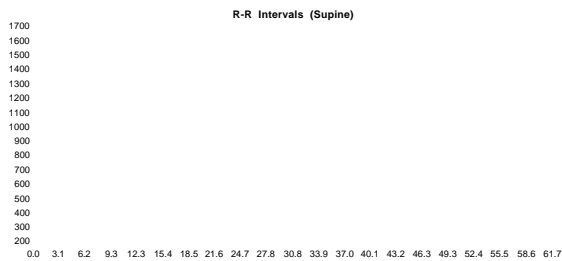
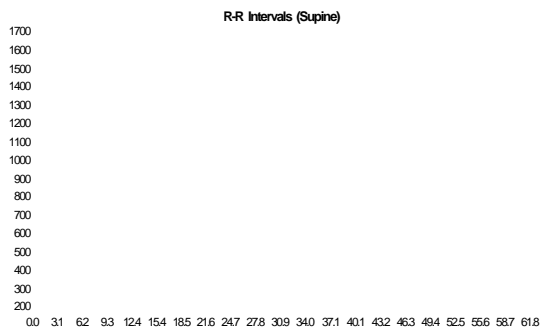
Trazo representativo de un sujeto sano **(A)** y de un paciente diabético **(B)**

De los parámetros de referencia se obtuvo una curva de las 3 pruebas realizadas, donde se observó la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes sanos y el aplanamiento de la curva en pacientes diabéticos.

6 RESPIRACIONES PROFUNDAS

(A)

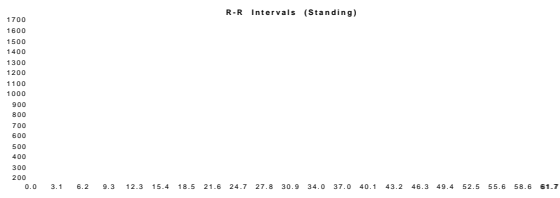
(B)



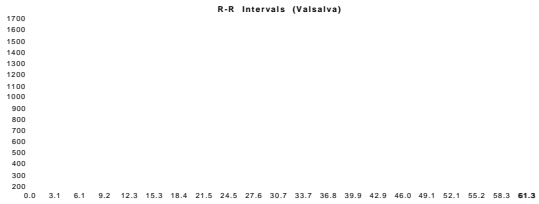
(A)

(B)

BIPEDESTACION



VALSALVA



HCD/GFA-07

DIABETES MELLITUS TIPO 2 POR MEDIO DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA”

Anexo 2

Carta de consentimiento informado en pacientes sanos

México D.F. a _____ de _____ del 2007_

A quien corresponda:

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio que lleva por nombre:

“ANALISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA PARA ESTANDARIZACIÓN EN PACIENTE SANOS DE 40 A 85 AÑOS”

Que se realizara en derechohabientes de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte.

Cuyos objetivos son la obtención de parámetros de referencia en tres pruebas (6 respiraciones profunda, a la bipedestación y maniobra de valsalva).

Estoy consciente de que los procedimientos, y pruebas para lograr el objetivo antes mencionado.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento en que así lo desee. En el caso que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Paciente:

Nombre: _____ Firma _____

Testigo:

Nombre _____ Firma _____

Dr. Ángel Javier Gutiérrez Frías

Investigador principal

“DETERMINACION DE NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 POR MEDIO DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA”

Anexo 3

Carta de consentimiento informado en pacientes con diabetes mellitus

México D.F. a _____ de _____ del 2007_

A quien corresponda:

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio que lleva por nombre:

“ DETERMINACION DE NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 POR MEDIO DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA ”

Que se realizara en derechohabientes de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte.

El objetivo de este estudio es determinar si existen alteraciones autonómicas por medio del análisis de la variabilidad de la frecuencia en pacientes con diabetes tipo 2. Se me ha explicado que la participación consistirá en un interrogatorio sobre datos generales del paciente, antecedentes personales y sobre mi padecimiento. También se realizará una exploración física que incluye registro de peso, talla y signos vitales. Estoy consciente de que los procedimientos, y pruebas para lograr el objetivo antes mencionado.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento en que así lo desee. En el caso que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Paciente:

Nombre: _____ Firma _____

Testigo:

Nombre _____ Firma _____

Dr. Ángel Javier Gutiérrez Frías

Investigador principal

“DETERMINACION DE NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 POR MEDIO DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA”

Anexo 4 Ficha De Recolección De Datos En Pacientes Sanos

NOMBRE: _____ Fecha de estudio: _____

Filiación: _____ Teléfono: _____

Edad: _____ Sexo: H _____ M _____

Peso (kg) _____ Talla (cm) _____

TA (mm/Hg) Al inicio _____ TA (mm/Hg) Al termino _____

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

DM

HAS

CARDIOVASCULARES

NEUROLOGICAS

OTROS

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

DM _____ HAS _____

OTROS.....

DEPORTIVOS: ACTIVIDAD FISICA: **REGULAR IRREGULAR SEDENTARIO**

TOXICOMANIAS:

Alcoholismo (SI) Ó (NO)

FACTORES DE RIESGO

Actualmente fumador (SI) Ó (NO) Numero de cigarrillos _____

Dislipidemia ()

Hipertensión ()

Enfermedades cardiacas ()

Fármacos que utilizan regularmente (anticolinergicos-adrenergicos)

“DETERMINACION DE NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 POR MEDIO DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA”

Anexo 5

Ficha De Recolección De Datos En Pacientes Con Diabetes Mellitus

.HISTORIA CLINICA

FOLIO _____

NOMBRE: _____ **Fecha de estudio:** _____

Filiación: _____ **Teléfono:** _____

Edad: _____ **Sexo:** H _____ M _____

Peso (kg) _____ **Talla (cm)** _____

TA (mm/Hg) Al inicio _____TA (mm/Hg) Al termino _____

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

DM

HAS

CARDIOVASCULARES

OTROS

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

DEPORTIVOS: ACTIVIDAD FISICA: **REGULAR** **IRREGULAR** **SEDENTARIO**

TOXICOMANIAS:

Actualmente fumador (SI) Ó (NO) Numero de cigarrillos_____

Alcoholismo (SI) Ó (NO)

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

HAS (SI) o (NO) TX _____

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA DIABETES ()

FECHA DEL DIAGNOSTICO _____

REALIZADO POR

A) SINTOMATOLOGIA _____

B) PARACLINICOS _____

NUMERO DE HOSPITALIZACIONES PREVIAS _____

COMPLICACIONES YA DIAGNOSTICADAS:

RETINOPATIA _____ NEFROPATIA _____

PIE DIABETICO _____ NEUROPATIA _____

TIPO DE FARMACOS UTILIZADOS:

A) GLIBENCLAMIDA _____ B) METFORMINA _____

C) GLIPICINA _____ D) OTROS FARMACOS _____

TX NO FARMACOLOGICO _____

ULTIMA CIFRA DE GLUCEMIA _____

FACTORES DE RIESGO

Actualmente fumador (SI) Ó (NO) Numero de cigarrillos_____

Dislipidemia ()

Hipertensión ()

Enfermedades cardiacas ()

Fármacos que utilizan regularmente (anticolinergicos-adrenergicos)